

Efecto del nifedipino intrahipotalámico sobre la respuesta febril producida por lipopolisacaridos de *Salmonella enteritidis* en *Oryctolagus cuniculus*.

Intrahypothalamic effect of Nifedipine on febrile response by *Salmonella enteritidis* lipopolysaccharides in *Oryctolagus cuniculus*.

PRETEL SEVILLANO, Orlando¹; REYNA SÁNCHEZ, Wilson²

RESUMEN

Se hace el estudio de la Nifedipina, usando como bloqueador de los canales del Ca^{2+} hipotalámico, evaluando su posible acción antipirética sobre la fiebre producida por LPS en conejos.

De los resultados podemos concluir que la temperatura colónica se incrementa en sus picos máximos a los 80 y a los 180 minutos significativamente en los animales que recibieron LPS, así como los que recibieron nifedipina más LPS respecto al control, siendo el grupo tratado con nifedipina un poco más elevada.

Palabras clave: Nifedipino, efecto intrahipotalámico.

ABSTRACT

It has been done a research of nifedipine used as blocking of hypothalamic Ca^{2+} channels, testing its possible antipiretic action both on the fever produced by LPS in rabbit. From the results we can determinate that the colonic temperature is increased significantly in its maximum ranges to the 80 minutes and the 180 minutes in animals wich received LPS also those which received LPS plus nifedipine respect to the control. The group treated with nifedipine was more high.

Key words: Nifedipine, hypothalamic effect.

1 Docente Principal de la Universidad Nacional de Trujillo.

2 Docente de la Universidad César Vallejo. Escuela de Medicina. Trujillo

Correspondencia: revistamedica@ucv.edu.pe Escuela de Medicina
Universidad César Vallejo. Telf. 485000 anexo 5096. Trujillo, Perú

INTRODUCCIÓN

La temperatura corporal de los organismos homeotermos, normalmente es mantenida por una compleja serie de mecanismos que controlan la disipación y producción de calor (1,2,3,4). Estos efectos son iniciados por el hipotálamo en respuesta a estímulos termorreceptores presentes en la piel, el mismo hipotálamo y posiblemente en las vísceras y cordón espinal (5).

Las respuestas coordinadas de pérdidas o conservación de calor respectivamente son dadas por el hipotálamo en respuesta a cuando la sangre perfunde a éste, está aumentada o disminuida por una fracción tan pequeña como es de menos de 1°C en humanos (5,6,7).

Las manifestaciones más comunes y bien conocidas en los estados de enfermedad, es la elevación de la temperatura corporal central, conocida como fiebre (1,8,9,10). La fiebre es causada por una alteración de los centros nerviosos, que son áreas nerviosas que regulan la temperatura corporal en presencia de sustancias llamadas pirógenos endógenos (2). Estos pirógenos endógenos, tales como: Interleucina-1 (IL-1), Interferon (INF) y Factor Necrosante Tumoral (NFT), son liberados o sintetizados por monocitos, macrófagos, células de Kupffer al ser estimulados por derivados de bacterias o sus productos, bacterias, virus, como también los cultivos de estos agentes; los que han sido empleados para estudiar la patogénesis de la fiebre (3,8,11).

Aún cuando el mecanismo de la fiebre no ha sido bien dilucidado, en la actualidad se sabe que es inducido a través de Prostaglandina E (PGE) al actuar principalmente sobre la región preóptica hipotalámica y que este mecanismo es bloqueado por fármacos antipiréticos al actuar bloqueando la vía de la ciclo-oxigenasa que es la que se usa para la síntesis de prostaglandinas (11, 12).

Por otra parte se conoce que asociado a los mecanismos nerviosos termorreguladores, los iones como el Na^+ , K^+ , Ca^{++} , juegan un rol importante en el proceso termorregulador de la temperatura corporal y desde los estudios de Hazaña (1930) en gatos y de Kim (1934) en conejos se ha demostrado que las inyecciones de Na^+ y K^+ en determinadas concentraciones en el área

preóptica hipotalámica, se asocia con un incremento de temperatura corporal, mientras que las microinyecciones (en la misma área) de soluciones de calcio, produce una disminución de la temperatura corporal; aún cuando el mecanismo de acción de estos iones no está bien sustentado, podemos establecer que los cambios en la concentración de estos iones en el área hipotalámica que regula la temperatura corporal son críticas en los mecanismos de regulación de ésta.

Existen fármacos bloqueantes de los canales de calcio que afectan el movimientos de los iones de calcio hacia y dentro de las células, actuando sobre procesos fisiológicos básicos celulares, sobre todo a nivel de tejido cardíaco provocando los efectos inotrópicos, cronotrópico y dromotrópico negativos, así como vasodilatación arterial. Uno de estos fármacos anticalcio más típico es la nifedipina empleada en el tratamiento (mejorando) en enfermedades cardíacas, como: Angina de pecho, espasmos coronarios, hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio, entre otras (13).

Como quiera que este fármaco actúa a nivel celular, bloqueando el movimiento de calcio a través de las membranas celulares en varios tejidos y también sobre los movimientos del calcio entre los depósitos intracelulares (14) no se tiene aún conocimiento en el mecanismo de control de la fiebre, es por eso que en base a estas fiebre estarían alterados y que con el bloqueo del calcio con fármacos como la nifedipina que lo hace a nivel cardíaco (15), se elevaría la temperatura; es por esta razón nos decidimos investigar el efecto de la nifedipina intrahipotalámica sobre la respuesta febril producida por pirógeno bacteriano en conejo.

Si el ión calcio está involucrado en los mecanismos de termorregulación hipotalámica, el bloqueo en el flujo de este ión aumentará la respuesta febril.

Con el objetivo de tratar de dilucidar los mecanismos intracelulares en la elevación de la temperatura (fiebre) señalar el rol del Ca^{++} , en la regulación de los mecanismos termoregulatorios durante la fiebre.

MATERIAL Y MÉTODO

2.1. MATERIAL BIOLÓGICO: Se trabajó con 12 conejos machos de variedad New zeland cuyas edades fluctuaron entre 3 y 4 meses y con un peso aproximado de 3.0 Kg. alimentados con alfalfa y agua ad-libitum y mantenidos en similares

condiciones ambientales como una previa adaptación a la experiencia.

2.2. MÉTODO Los animales permanecieron una semana en cuarentena, luego de la cual se les

anestesió totalmente vía intramuscular con una mezcla de 5 mg/Kg de Ketalar y 3 mg/Kg de xilozina (16) para la implantación de las cánulas bilaterales con ayuda del aparato estereotáxico en la coordenadas correspondientes a la zona preóptica del hipotálamo anterior (HA/PO) (17). Pasado el periodo de recuperación se les separó en tres grupos, escogiéndolos en forma aleatoria; siendo uno de ellos el grupo control a los cuales solo se les inyectó bilateralmente en el área preóptica 1 ul de solución salina fisiológica (SSF) luego al otro grupo se les microinyectó bilateralmente 1 ul del vehículo de la Nifedipina, e inmediatamente después el pirógeno de *Salmonella enteritidis* (SE) a razón de 1 ug-K^{-1} i.v.; al otro grupo denominado grupo problema, al cual se les inyectó la solución de Nifedipina (1 ug-K^{-1}) intrahipotalámica; acto seguido el pirógeno. Los animales de ambos grupos fueron trabajados en paralelo es decir a la misma hora y el mismo día.

Los animales antes de someterse al experimento fueron pesados, se les colocó las

respectivas termocuplas en la dimensión de 10 cm vía rectal para el registro de la temperatura colónica, la misma que se registro en el multímetro digital durante 60 minutos, la que correspondió a la temperatura basal. Pasado este periodo se le inyectó la

Nifedipina y la solución control respectivamente, seguido de la inyección intravenosa del pirógeno a los grupos problema y control respectivamente, continuando con el registro de la temperatura por 4 horas más después de la inyección del pirógeno de SE.

Cada una de las curvas febriles obtenidas de los experimentos fueron analizados independientemente y por grupos.

La validez estadística fue dada por la t de Student para ver la significancia estadística entre los resultados del grupo control con el problema, y la varianza para comprobar la variabilidad de la temperatura entre los dos grupos y su valor p respectivamente.

RESULTADOS

La tabla N° 1 y figura N° 1 muestra los cambios de la temperatura del colon del grupo control tratado con solución salina fisiológica (SSF) y de los grupos tratados con Lipopolisacárido (LPS) y Nifedipina a los 80 minutos después de su aplicación.

Las diferencias de medias del grupo control y de los que recibieron LPS y LPS + Nifedipina son muy significativas, en cambio las diferencias de las

medias entre los grupos tratados con LPS y LPS + Nifedipina no son significativas porque ambas curvas febriles se semejan.

De igual forma en el cuadro número 2 y figura 01, después de los 180 minutos las curvas siguen el mismo comportamiento con una alta significancia al comparar los grupos problemas con el control, sin embargo al comparar al grupo tratado LPS+SSF y grupo tratado con Nifedipina hay una

TABLA N° 1. Valor promedio y variación de temperatura del colon del grupo de conejos tratados con SSF, LPS (2 ug/Kgp.c) y Nifedipina (1 ug/K^{-1}) después de 80 minutos de su aplicación.

Grupo	XT° Co± DE	Variación del incremento del grupo SSF Vs	Variación del grupo LPS + SSF Vs	Valor “t”	Valor “t”
Control (SSF)	0.3 ± 0.02				
LPS+SSF	1.65 ± 0.03	1.35		33.75 p<0.001	
LPS+ Nifedipina	1.94 ± 0.05	1.64	0.29	32.8 p<0.001	5.80 p>0.05

TABLA N° 2. Valor Promedio y variación de la temperatura del colon en el grupo de conejos tratados con SSF, LPS (2ug/Kg p.c.) y Nifedipina (1ug.Kg⁺¹) después de 180 minutos de su aplicación.

Grupo	XT° Co± D.E	Variación del incremento del grupo SSF Vs	Variación del grupo LPS + SSF Vs	Valor “t”	Valor “t”
Control (SSF)	0.4 ± 0.02				
LPS+SSF	1.65 ± 0.07	1.25		27.2 p<0.001	
LPS+ Nifedipina	2.66 ± 0.06	2.26	1.01	37.66 p<0.001	2.60 p>0.05

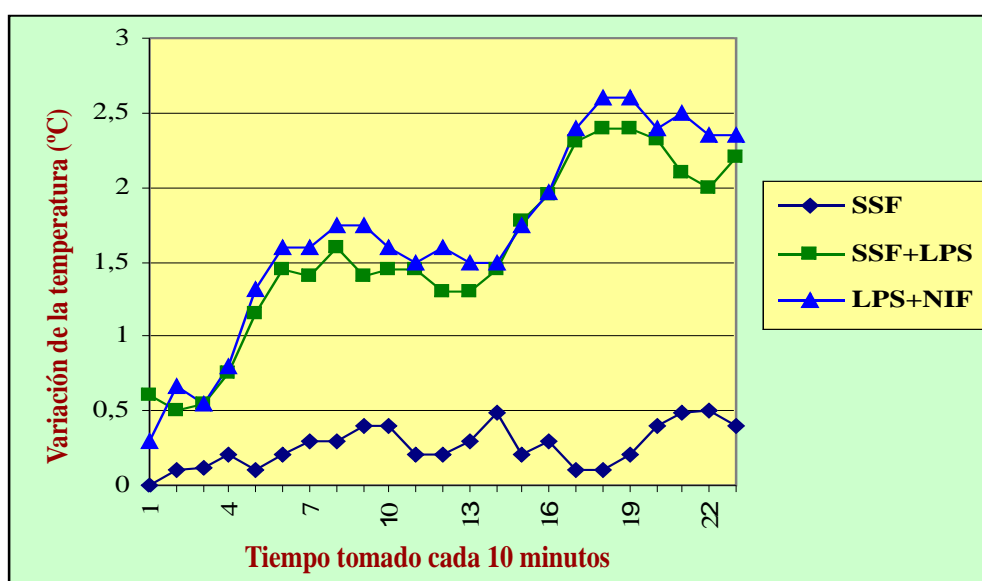


FIGURA N° 1. Variación de la temperatura del colon en conejos tratados con SSF, LPS y Nifedipina intrahipotalámica previa estabilización de 60 minutos.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se reporta el efecto de la Nifedipina intrahipotalámica sobre la fiebre en conejos.

Entendiéndose por fiebre a la elevación anormal de la temperatura central del cuerpo y es una de las más comunes manifestaciones de una enfermedad, ya que tiene un valor en la supervivencia frente a la infección en vertebrados y ésta es causada por una alteración del sistema nervioso central y que regula la temperatura central del cuerpo (18).

Además la fiebre es una respuesta compleja, coordinada, autonómica, neuroendocrina, conductual y adaptativa usados por casi todos los vertebrados como parte de la reacción de fase aguda, hacia los cambios inmunes. Aunque la respuesta febril es causada por una amplia variedad de organismos infecciosos y puede también ocurrir durante condiciones no infecciosas, estas

manifestaciones son estereotipos independientes de los agentes causantes (19).

Sin embargo toman importancia los pirógenos endógenos en la producción de fiebre, como las citocinas: IL-1 y B, IL-6, IL-B, factor necrosante tumoral interferón y además otras citocinas que también son pirogénicas, pero aún no se sabe su tipo de acción. Sin embargo ante cualquier estímulo promueve la producción de otras o son liberadas dependiendo del tiempo de infección (20).

El aumento de la temperatura colónica después de la inyección endovenosa de LPS (*Salmonella enteritidis*), esta de acuerdo con el resultado de otros investigadores los que sugieren la modulación de las neuronas hipotalámicas encargadas de la termorregulación en el modelo de integración neuronal de las células sensibles a la temperatura en la HAPO (21).

De nuestro resultado podemos observar en la figura número 1 el aumento brusco y sostenido de la temperatura colónica en los animales tratados con LPS+SSF hasta los 80 minutos para luego ir atenuándose poco a poco y nuevamente incrementándose hacia las tres horas donde alcanza el punto máximo de elevación de dicha temperatura, siendo ésta característica constante para todos los animales experimentados de este grupo.

En el caso del grupo de animales tratados con Nifedipina + LPS, la curva febril se semeja a la del pirógeno con leve variación no significativa hacia los 80 minutos, sin embargo hacia las tres horas la variación se hace poco más notorio hasta hacerse significativa, con la preponderancia del caso que está mas elevada que con el pirógeno + SSF.

Como quiera que la Nifedipina es un bloqueador del Ca^{2+} , y este ión juega un rol importante en muchas funciones celulares, tales como la excitabilidad y exostosis, siendo la mejor vía de entrada a través de los canales voltaje dependientes, y que también modifica el metabolismo celular y con ello la temperatura corporal (22).

Según ello cabe mencionar la existencia de dos grandes grupos de canales de Ca^{2+} lo que facilitan la liberación de este ión desde organela intracelular hacia el citosol y los canales transarcolémicos activados por voltaje de los cuales se describe varios, tal como los de tipo L, T, N, R, P/Q. Los mismos que están distribuidos indistintamente en los diferentes tejidos; como el muscular, nervioso (23), cada uno con su antagonista voltaje dependiente respectivo de los que se conoce cuatro tipos: 1) Los Fenilalkilaminas (Verapamil), 2) Dihidropiridina (Nifedipina) 3) Benzodiazepinas (Diltiazem) y 4) Dipezazina (Cinarazina) (24).

Según lo mencionado anteriormente y en base de los antecedentes del Ca^{2+} de estar involucrados en la disminución de la temperatura corporal podemos concluir al observar nuestros resultados tanto en las tablas 01, 02 y figura 01 que la Nifedipina podría estar involucrada de alguna manera bloqueando algún tipo de canal de Ca^{2+} en el hipotálamo ya que éste ión, si es que está involucrado en la disminución de la temperatura, en los presentes resultados la temperatura esté elevada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Atkins, Elisha. 1984. Fever: Old and the New. In : Journal of Infections Diseases. pp. 339-348.
2. Kampschmidt, R. F. and H.F. Upchurch. 1974. Effect of leukocytic endogenous mediator on plasma fibrinogen and haptoglobin. Proc. Sec. Exp. Biol. Med. 146 pp. 904 – 907.
3. Blatteis, C. M. 1981. Functional Anatomy of the hypothalamus from the point of view of Temperature regulation. In Szekely M. "Contribution to Thermal Physiology". Budapest Akademiai Kiado. pp. 3 – 12.
4. Blatteis, C. M. y Col. 1985. Thermal Responses to Interleukin – 1 and prostaglandins Injected into Various Brain Regions of Guinea Pigs.
5. Thauer, R. 1970. Physiological and Behavioral Temperature Regulation. pp. 472.
6. Hammel, H. T. 1968. Annu. Rev. Physiology. 30. pp. 641.
7. Guyton, A. C. 1984. Tratado de Fisiología Médica. 6^{ta} Edición. Edit. Interamericana S. A. México. pp. 949 – 972.
8. Ganong, W. F. 1996. Fisiología Médica. 15^{va} Edición. Edit. El Manual Moderno S. A. México. pp. 207 – 208.
9. Bevilacqua, Bensoussan, Cansen Spinola. 1980. Fisiología Clínica. Edit. El Ateneo. Argentina. pp. 9 – 14.
10. Kluger, M. y Col. 1988. Fever and Survival. Science. pp. 166 – 168.
11. Ward, P. H. 1988. Bases Moleculares de la Endocrinología. Edit. De la Universidad de Concepción. Chile. pp. 73 – 85.
12. Milton A. S. 1982. Prostaglandins in fever and mode action of antipyretic drug. In: Pyretics and Antipyretic. Edited by A. S. Milton. Berlin Springer. pp. 257 – 303.
13. Peter, S. 1986. Nifedipine: Una Promesa Hecha Realidad. Traducido de Journal of Cardiovascular Medicine. pp. 1 – 9.
14. Ats. H. D. 1985. Manual de Terapéutica Médica. 5^{ta} Edición. Edit. El Manual Moderno S. A. México. pp. 122 – 125.
15. Smith J. y Col. 1978. Human Lymphocyte Responses are enhanced by culture at 40 C. J. Immunol. 121. pp. 691 – 694.
16. Litter M. 1988. Farmacología Experimental Clínica. 7^{ma} Edición. Edit. El Ateneo. Bs. As. Argentina. pp. 167, 752.
17. Sawyer, C. H. , J. W. Everett and J. D. Green. 1954. The rabbit diencephalo in Stereotaxic coordinates J. Comp. Neurol 101. pp. 801 – 824.
18. Dinarello C. 1995. Patogénesis de la Fiebre y la Respuesta de Fase Aguda. Revista Inf. Physiology 6: 51 – 95.
19. Ahokas R. A. 1984. Differential Responses to fever and Hypothermia: The acute – phase reaction (APR) Fed Proc 42: 745 – 750.
20. Cannon J. y Col. 1990. Circulating Interleukin-1 and Tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. J. Infect. Dis 161: 79 – 84.
21. Bouland M. 1986. Endogenous Pyrogen: Fever and associated effects an update in: Thermal Physiology. New York Raven Press 529 – 546.
22. Hitoshi Ishibashi. 1995. Somatostatin modulates High – Voltage – Activated Ca^{2+} Channels in freshly Dissociated Rat Hippocampal Neurons. Journal of Neurophysiology 74 (3).
23. Best y Taylor. 1993. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. 12^{va} ed. Edit. Panamericana S. A. Bs. As. pp. 1276 – 1979.
24. Nomura, F. A. 1995. Rol de los Calcioantagonistas. Medicina al día. 4: 10 – 16.